

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/102780 A1(51) 国際特許分類: C07D 215/20, 401/12,  
409/12, 413/12, 413/14, 417/12, 417/14, A61K 31/4709,  
31/47, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 43/00式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 福島 大吉  
(FUKUSHIMA, Daikichi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府  
三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/06005

(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 17 日 (17.06.2002)

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京  
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ  
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

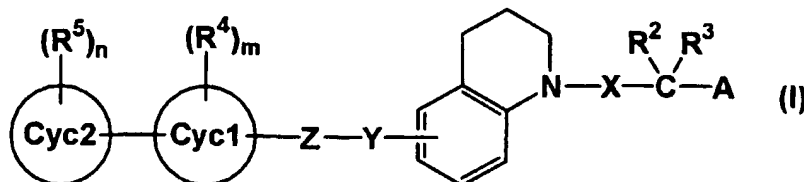
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-184068 2001 年 6 月 18 日 (18.06.2001) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田嶋 久男  
(TAJIMA, Hisao) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島  
郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 中山 孝介  
(NAKAYAMA, Yoshisuke) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府  
三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 辰巳 正  
(TATSUMI, Tadashi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: TETRAHYDROQUINOLINE DERIVATIVE COMPOUND AND DRUG CONTAINING THE COMPOUND AS AC-  
TIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: テトラヒドロキノリン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤

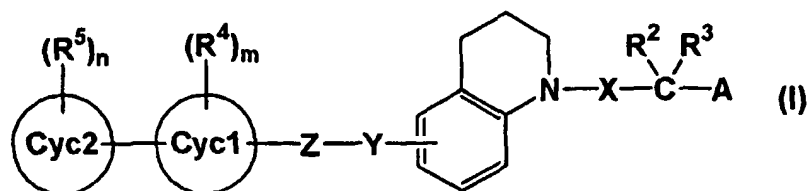
(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I): (I) (wherein all the symbols are as defined in the description)  
or a salt thereof; and a regulator for peroxisome proliferator-activated receptors which contains the compound or salt as the active  
ingredient. The compound represented by the general formula (I) and salt are active in controlling peroxisome proliferator-activated  
receptors. They are useful as a hypoglycemic agent, lipid depressant, preventive/remedy for diseases caused by abnormal metab-  
olism, e.g., diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia, and hyperlipoproteinemia and for hyperlipemia, arteriosclerosis,  
hypertension, circulatory diseases, hyperphagia, and ischemic heart disease, HDL cholesterol-increasing agent, LDL cholesterol-  
and/or VLDL cholesterol-lowering agent, and risk factor reducing agent for diabetes and syndrome X.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I) :



(式中、すべての記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、またはそれらの塩、およびそれらを有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

一般式 (I) の化合物とそれらの塩は、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体を制御する活性を有しており、血糖低下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤、HDL コレステロール上昇剤、LDL コレステロールおよび／または VLDL コレステロールの減少剤、糖尿病やシンドローム X のリスクファクター軽減剤として有用である。

## 明 細 書

テトラヒドロキノリン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤

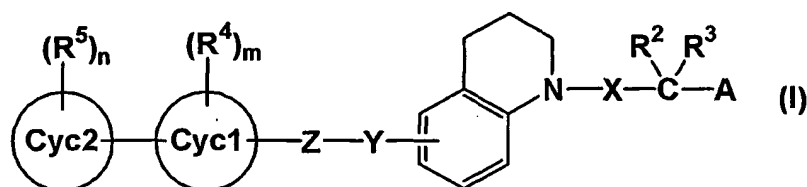
5

## 技術分野

本発明は、テトラヒドロキノリン誘導体化合物に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15

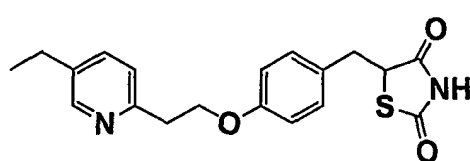
## 背景技術

最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor ; 以下、PPAR受容体と略記する。) が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種から cDNA がクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類では  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$  の 3 種類が知られている (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994) ; Gene Expression., 4, 281 (1995) ; Biochem Biophys. Res. Commun., 224,

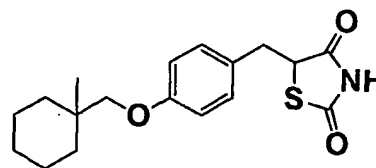
20

431 (1996) ; Mol. Endocrinology., 6, 1634 (1992) 参照)。さらに、 $\gamma$ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で発現し、 $\alpha$ 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 $\delta$ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology., 137, 354 (1996) 参照)。

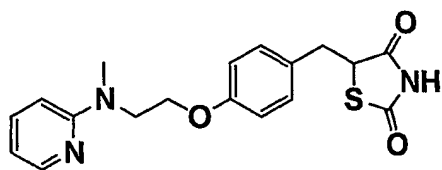
5       ところで、以下に示すチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖低下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。



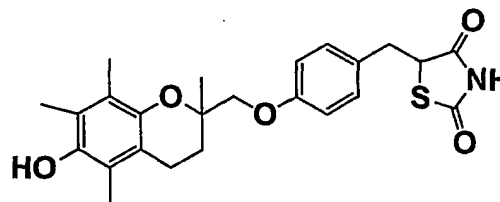
ビオグリタゾン



シグリタゾン



BRL49653



トログリタゾン

10

また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R  $\gamma$  受容体であり、P P A R  $\gamma$  の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology, 137, 4189 (1996) ; Cell., 83, 803 (1995) ; Cell., 83, 813 (1995) ; J. Biol. Chem., 270, 12953 (1995) 参照)。従って、P P A R  $\gamma$  の転写活性を増大させる P P A R  $\gamma$  活性化剤 (アゴニスト) は、血糖低下剤および／または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、P P A R  $\gamma$  アゴニストは P P A R  $\gamma$  蛋白自身の発現を亢進することが知られている (Genes & Development., 10, 974 (1996)) ことから、P P A R  $\gamma$  を活性化するのみならず

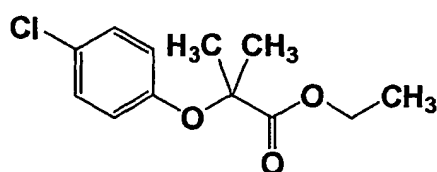
PPAR $\gamma$  蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

核内受容体 PPAR $\gamma$  は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5637 (1997) および Cell, 83, 803 (1995) 参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, 349, 952 (1997) 参照)。従って、PPAR $\gamma$  活性を抑制する拮抗剤 (アンタゴニスト) や PPAR $\gamma$  蛋白自身の発現を減少したりできる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、Science, 274, 2100 (1996) には、PPAR $\gamma$  をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことから PPAR $\gamma$  蛋白には結合しないものの、その活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。

これらのことから PPAR $\gamma$  受容体の活性化剤 (アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できる PPAR $\gamma$  蛋白発現制御剤は血糖低下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

一方、PPAR $\gamma$  受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白自身の発現を抑制できる PPAR $\gamma$  蛋白発現制御剤は、血糖低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X 等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、



クロフィブレート

フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R  $\alpha$  受容体であることも判明している (Nature., 347, 645 (1990) ; J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994) ; Biochemistry., 32, 5598 (1993) 参照)。これらのことから、フィブレート系化合物が活性化しうる P P A R  $\alpha$  受容体の制御剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

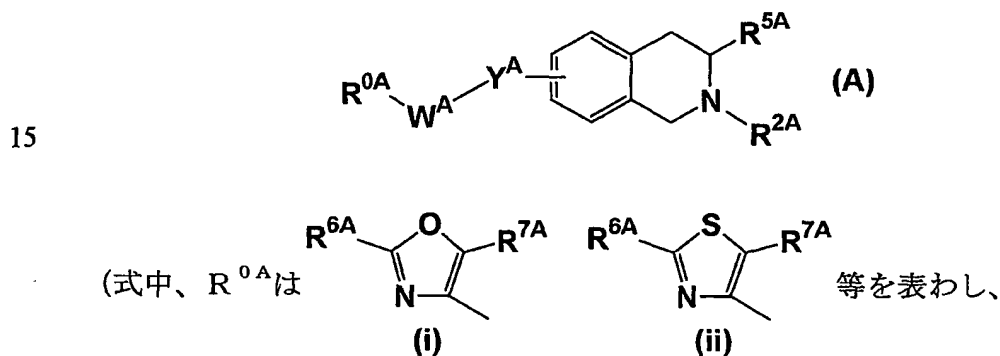
これ以外にも、P P A R  $\alpha$  が関与する生物活性として、最近、WO97/36579 号明細書には抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid Res., 39, 17 (1998) には P P A R  $\alpha$  受容体の活性化によって高密度リポ蛋白 (HDL) コレステロール上昇作用、そして、低密度リポ蛋白 (LDL) コレステロールや超低密度リポ蛋白 (VLDL) コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes., 46, 348 (1997) にはフィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。従って P P A R  $\alpha$  受容体を活性化するアゴニストや P P A R  $\alpha$  蛋白自身の発現を亢進する P P A R  $\alpha$  制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用であるばかりでなく、HDL コレステロール上昇作用、LDL コレステロールおよび／または VLDL コレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖低下剤として糖尿病の治療や予防、高血圧の改善、シンドローム X のリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有望であると考えられる。

一方、P P A R  $\delta$  受容体を有意に活性化したリガンドや P P A R  $\delta$  受容体

が関与する生物活性の報告は少ない。

PPAR $\delta$ は、ときにPPAR $\beta$ 、あるいはヒトの場合には NUC1 とも称されている。これまでに PPAR $\delta$  の生物活性として、WO96/01430 号明細書には hNUC1B (ヒト NUC1 と 1 アミノ酸異なる PPAR サブタイプ) がヒト PPAR $\alpha$  や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている。また、最近では WO97/28149 号明細書において、PPAR $\delta$  蛋白質に高い親和性を有し、PPAR $\delta$  を有意に活性化する化合物 (アゴニスト) が見出され、さらにそれらの化合物が HDL (高密度リポ蛋白) コレステロール上昇作用を有していることが報告された。従って、PPAR $\delta$  を活性化できるアゴニストには、HDL コレステロール上昇作用、それによる動脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖低下剤としての応用が期待され、さらには高脂血症の治療、血糖低下剤、糖尿病の治療やシンドローム X のリスクファクターの軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有用であると考えられる。

例えば、WO98/00403 号には、一般式 (A)



20 R<sup>2A</sup>は水素原子、C 1-4 アシル基等を表わし、R<sup>5A</sup>はCOOH等を表わし、R<sup>6A</sup>は水素原子、C 1-4 アルキル基、アリール等を表わし、R<sup>7A</sup>は水素原子、C 1-4 アルキル基等を表わし、W<sup>A</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>nA</sub>を表わし、Y<sup>A</sup>はO、S等を表わし、nAは1~4を表わす。)で示されるイソキノリン誘導体およびそれらの塩が、高血糖症および高脂質血症の治療に有用であることが記載されている(式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。))。

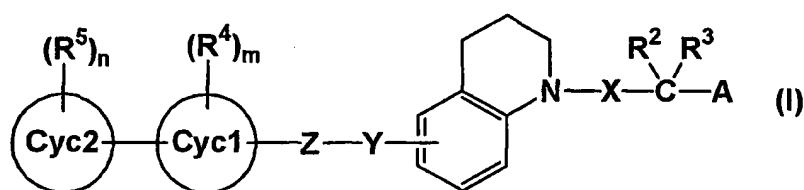
## 発明の開示

本発明者らは、PPAR受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される本発明化合物が目的を達す

5 ることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式(I)



(式中、

- 10 Aは1)  $-\text{COOR}^1$ 基、または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、  
 $\text{R}^1$ は1) 水素原子、または2) C1~10アルキル基を表わし、  
 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はそれぞれ独立して、1) 水素原子、または2) C1~10アルキル基を表わすか、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒に、C3~7シクロアルキレン基を表わし、  
 15 Xは1) 単結合、または2) C1~3アルキレン基を表わし、  
 Yは1)  $-\text{O}-$ 基、または2)  $-\text{S}-$ 基を表わし、  
 ZはC1~4アルキレン基を表わし、  
 Cyc1およびCyc2はそれぞれ独立して、  
 1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または  
 20 三環式炭素環アリール、または  
 2) 酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、



R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、

- 1) C 1～10アルキル基、2) C 2～10アルケニル基、3) C 2～10  
アルキニル基、4) C 1～10アルコキシ基、5) C 1～10アルキルチオ  
基、6) ハロゲン原子、7) トリハロメチル基、8) トリハロメトキシ基、  
5 9) トリハロメチルチオ基、10) シアノ基、11) ニトリル基、または1  
2) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基を表わし、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、C 1～10アルキル基を表わし、

mおよびnはそれぞれ独立して、0または1～3の整数を表わす。）

で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩、

- 10 (2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

一般式 (I) 中、C 1～10アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、  
ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およ  
びそれらの異性体である。

- 15 一般式 (I) 中、C 2～10アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、  
ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、  
デセニル基およびそれらの異性体である。

- 一般式 (I) 中、C 2～10アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、  
ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、オクチニル、ノニニル、デシニル基お  
20 よびそれらの異性体である。

一般式 (I) 中、C 1～10アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロ  
ポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、  
オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体であ  
る。

- 25 一般式 (I) 中、C 1～10アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチ  
オ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチ

オ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体である。

一般式 (I) 中、C 1 ~ 3 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、C 1 ~ 4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、ハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。

一般式 (I) 中、トリハロメチル基とは、3 個のハロゲン原子で置換されたメチル基である。

10 一般式 (I) 中、トリハロメトキシ基とは、3 個のハロゲン原子で置換されたメトキシ基である。

一般式 (I) 中、トリハロメチルチオ基とは、3 個のハロゲン原子で置換されたメチルチオ基である。

一般式 (I) 中、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒にな  
15 って表わす C 3 ~ 7 シクロアルキレン基とは、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン基である。

一般式 (I) 中、C y c 1 および C y c 2 基によって表わされる一部または全部が飽和されていてもよい C 3 ~ 1 5 の単環、二環または三環式炭素環アリールとは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、  
20 シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、インデン、ナフタレン、イン  
25 ダン、テトラヒドロナフタレン、ビシクロ [3. 3. 0] オクタン、ビシクロ [4. 3. 0] ノナン、ビシクロ [4. 4. 0] デカン、スピロ [4. 4]

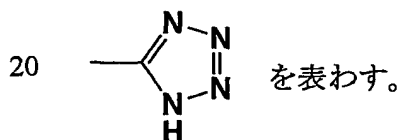
ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、フルオレン、アントラセン、9, 10-ジヒドロアントラセン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 3. 1] -2-ヘプテン、アダマンタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、アセナフセン等が挙げられる。

- 5 一般式 (I) 中、C y c 1 および C y c 2 によって表わされる酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3 ~ 15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルのうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、3 ~ 15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環
- 10 アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、プリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキ
- 15 サゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾ
- 20 イミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン環等が挙げられる。
- 25 また、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された 3 ~ 15 員の単環、二環または三

環式ヘテロ環アリアルとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、





パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、  
 パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、  
 パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、  
 パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリ  
 5   ン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリ  
      ン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、  
      パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオ  
      キサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジ  
      ヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロカル  
 10   バゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロ  
      アクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジ  
      ベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、  
      テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロ  
      ジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、  
 15   ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、1, 3-ジオキサインダン、クロ  
      マン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、8-アザ-1, 4-ジオキサス  
      ピロ[4. 5]デカン、3-アザスピロ[5. 5]ウンデカン、1, 3, 8  
      -トリアザスピロ[4. 5]デカン環等が挙げられる。

一般式 (I) 中、1H-テトラゾール-5-イル基とは



本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。  
 例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよ  
 び分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体  
 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、

$\alpha$ 、 $\beta$  体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 5     本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側 (すなわち  $\alpha$ -配置) に結合していることを表わし、 は紙面の手前側 (すなわち  $\beta$ -配置) に結合していることを表わし、 は  $\alpha$ -、 $\beta$ -またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 $\alpha$ -配置と  $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

- 10     本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩は薬学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

- 本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等) が挙げられる。
- 25     本発明化合物の非毒性塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ (土類) 金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和

物も含まれる。

溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

- 5      本発明において、PPAR受容体制御剤とは、PPAR受容体 $\alpha$ 型、 $\gamma$ 型、 $\delta$ 型、 $\alpha + \gamma$ 型、 $\alpha + \delta$ 型、 $\gamma + \delta$ 型および $\alpha + \gamma + \delta$ 型制御剤のすべてを包含する。また、本発明の好ましい制御様式は、PPAR受容体 $\alpha$ 型制御剤、PPAR受容体 $\gamma$ 型制御剤、PPAR受容体 $\delta$ 型制御剤、PPAR受容体 $\alpha + \gamma$ 型制御剤、PPAR受容体 $\alpha + \delta$ 型制御剤であり、特に好ましいのは、
- 10    PPAR受容体 $\alpha + \gamma$ 型制御剤である。

- また、本発明のPPAR受容体制御剤には、PPAR受容体アゴニストおよびPPAR受容体アンタゴニストも含まれる。好ましいのは、PPAR受容体アゴニストであり、より好ましいのはPPAR受容体 $\alpha$ 型アゴニスト、PPAR受容体 $\gamma$ 型アゴニスト、PPAR受容体 $\delta$ 型アゴニスト、PPAR
- 15    受容体 $\alpha + \gamma$ 型アゴニスト、PPAR受容体 $\alpha + \delta$ 型アゴニストであり、特に好ましいのは、PPAR受容体 $\alpha + \gamma$ 型アゴニストである。

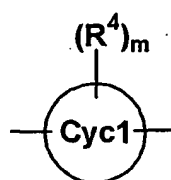
一般式（I）中、Aとして好ましいのは $-\text{COOR}^1$ 基である。

一般式（I）中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ として好ましいのは水素原子、またはC1～4アルキル基であり、より好ましいのは水素原子、またはメチル基である。

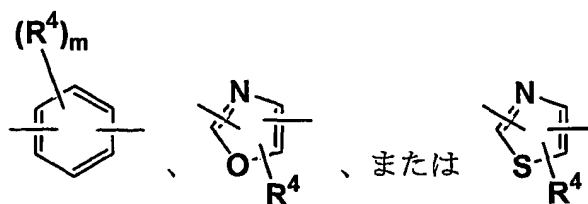
- 20    一般式（I）中、Xとして好ましいのはC1～3アルキレン基であり、より好ましいのはC1アルキレン基（ $-\text{CH}_2-$ 基）である。

一般式（I）中、Yとして好ましいのは $-\text{O}-$ 基、または $-\text{S}-$ 基であり、より好ましいのは $-\text{O}-$ 基である。

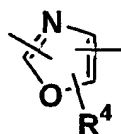
一般式（I）中、



として、好ましいのは



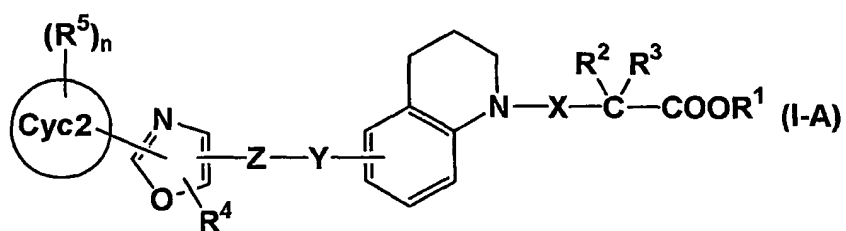
であり、特に好ましいのは、



5

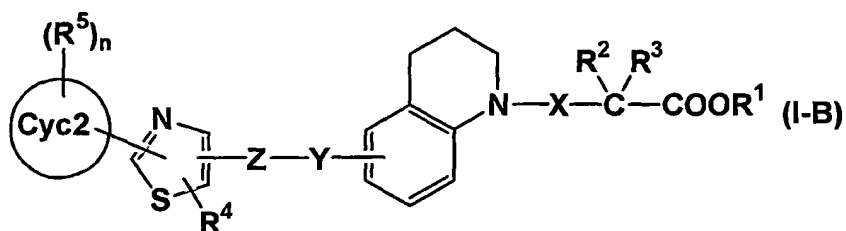
である。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I-A)

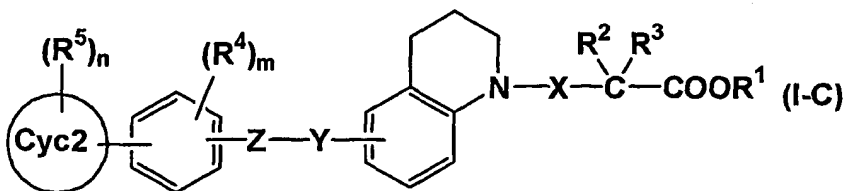


- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-B)





(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および一般式 (I-C)

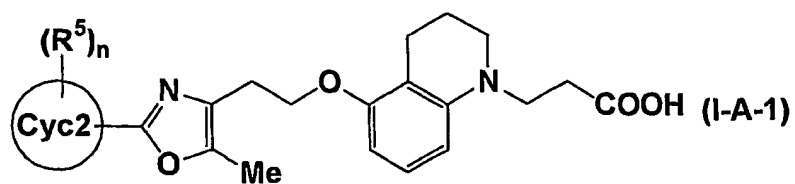


- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、表 1 ～ 表 3 で示される化合物、実施例の化合物およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

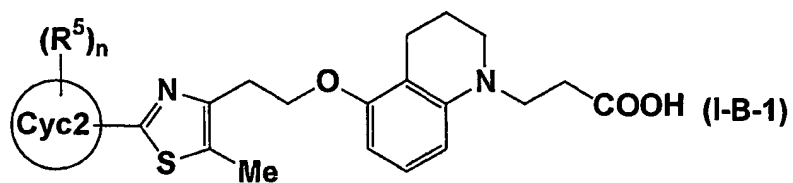
- 各表中、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、Pr はプロ  
 10 ピル基を表わし、t-Bu はターシャリブチル基を表わし、その他の記号は  
 前記と同じ意味を表わす。

表 1



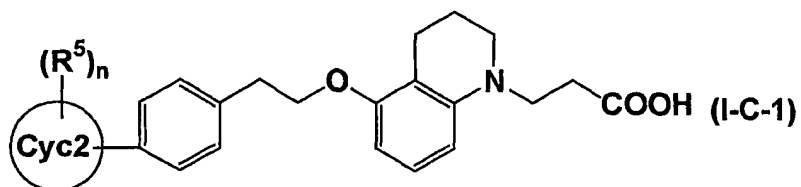
No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> —Cyc2—	No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> —Cyc2—	No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> —Cyc2—
1	11	21
2	12	22
3	13	23
4	14	24
5	15	25
6	16	26
7	17	27
8	18	28
9	19	29
10	20	30

表 2



No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> —Cyc2—	No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> —Cyc2—	No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> —Cyc2—
1	11	21
2	12	22
3	13	23
4	14	24
5	15	25
6	16	26
7	17	27
8	18	28
9	19	29
10	20	30

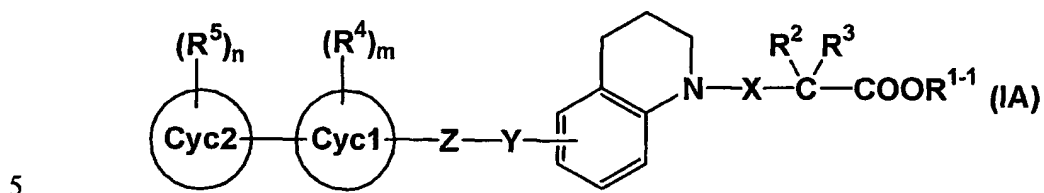
表 3



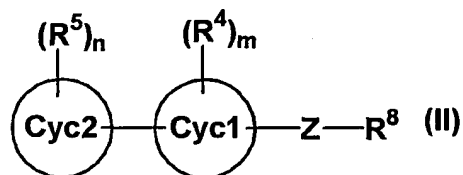
No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> Cyc2	No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> Cyc2	No. (R <sup>5</sup> ) <sub>n</sub> Cyc2
1	11	21
2	12	22
3	13	23
4	14	24
5	15	25
6	16	26
7	17	27
8	18	28
9	19	29
10	20	30

## [本発明化合物の製造方法]

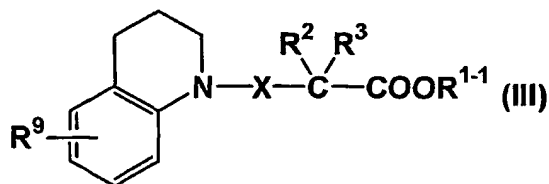
(1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、A が  $-\text{COOR}^1$  基を表わし、かつ  $\text{R}^1$  が C 1 ~ 10 アルキル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)



(式中、 $\text{R}^{1-1}$  は C 1 ~ 10 アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)



(式中、 $\text{R}^8$  は脱離基 (ハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)

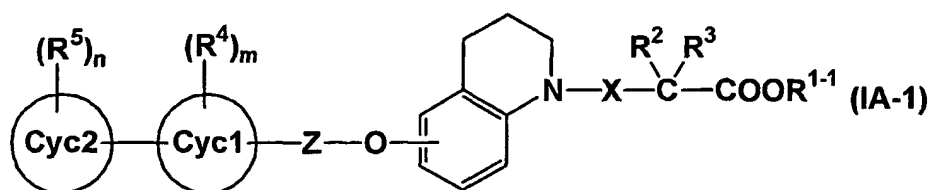


(式中、 $\text{R}^9$  は  $-\text{OH}$  基、または  $-\text{SH}$  基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造すること  
15 ができる。

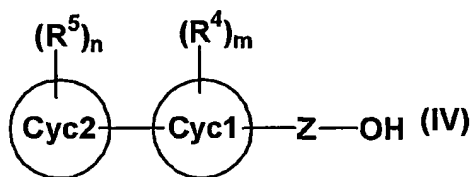
この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトロヒドロフラン (THF))、

- ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ヘキサメチルホスファアミド (HMPA) 等) 中、塩基 (水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等) の存在下、0～80℃で行なわれる。

また、一般式 (IA) で示される化合物のうち、YがーOー基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-1)

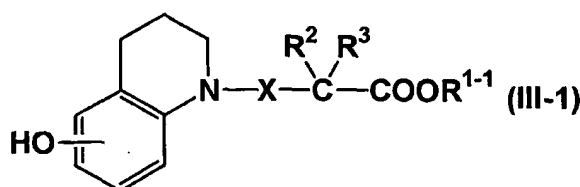


- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、
- 10 一般式 (IV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、

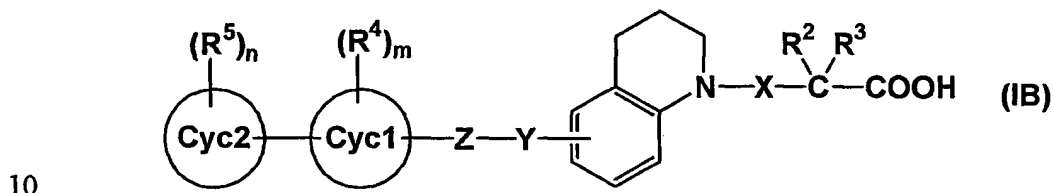
一般式 (III-1)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することもできる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1'-アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等）の存在下、相当するアルコール化合物と0～60℃で反応させることにより行なわれる。

（2）一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Aが $-\text{COOR}^1$ 基を表わし、かつ $\text{R}^1$ が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（IB）



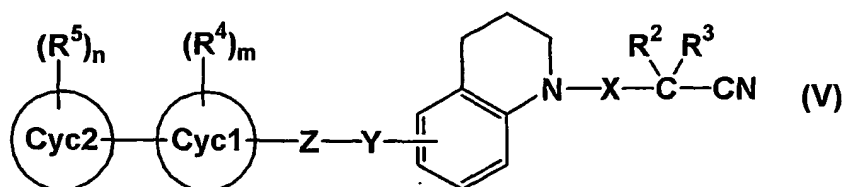
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、前記一般式（IA）で示される化合物を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

前記の加水分解反応は公知であり、例えば、

15 （1）水と混和しうる有機溶媒（THF、ジオキサン、エタノール、メタノール等）またはそれらの混合溶媒中、アルカリ（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の水溶液を用いるか、

20 （2）アルカノール（メタノール、エタノール等）中、上記のアルカリを用いて無水条件で行なわれる。これらの反応は通常、0～100℃の温度で行なわれる。

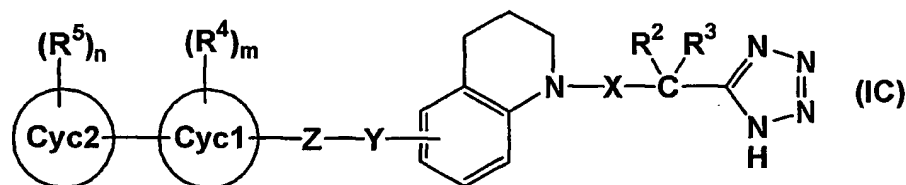
また、一般式（IB）で示される化合物は一般式（V）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を加水分解反応に付すことにより製造することもできる。

上記加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、メタノール、プロパノール等）、  
 5 塩基（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の水溶液を用いて、0℃～還流温度で行なうことができる。

(3) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Aが1H-テトラゾ  
 10 ル-5-イル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IC)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (V) で示される化合物を環化反応に付すことにより、製造することができる。

15 上記環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル等）中、アジド系試薬（トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウム、アジドトリメチルチン、アジ化銅等）を用いて、0℃～還流温度で行なうことができる。

一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV) および一般式 (V) で示される  
 20 化合物は、公知化合物であるか、または公知の方法により製造することがで



きる。

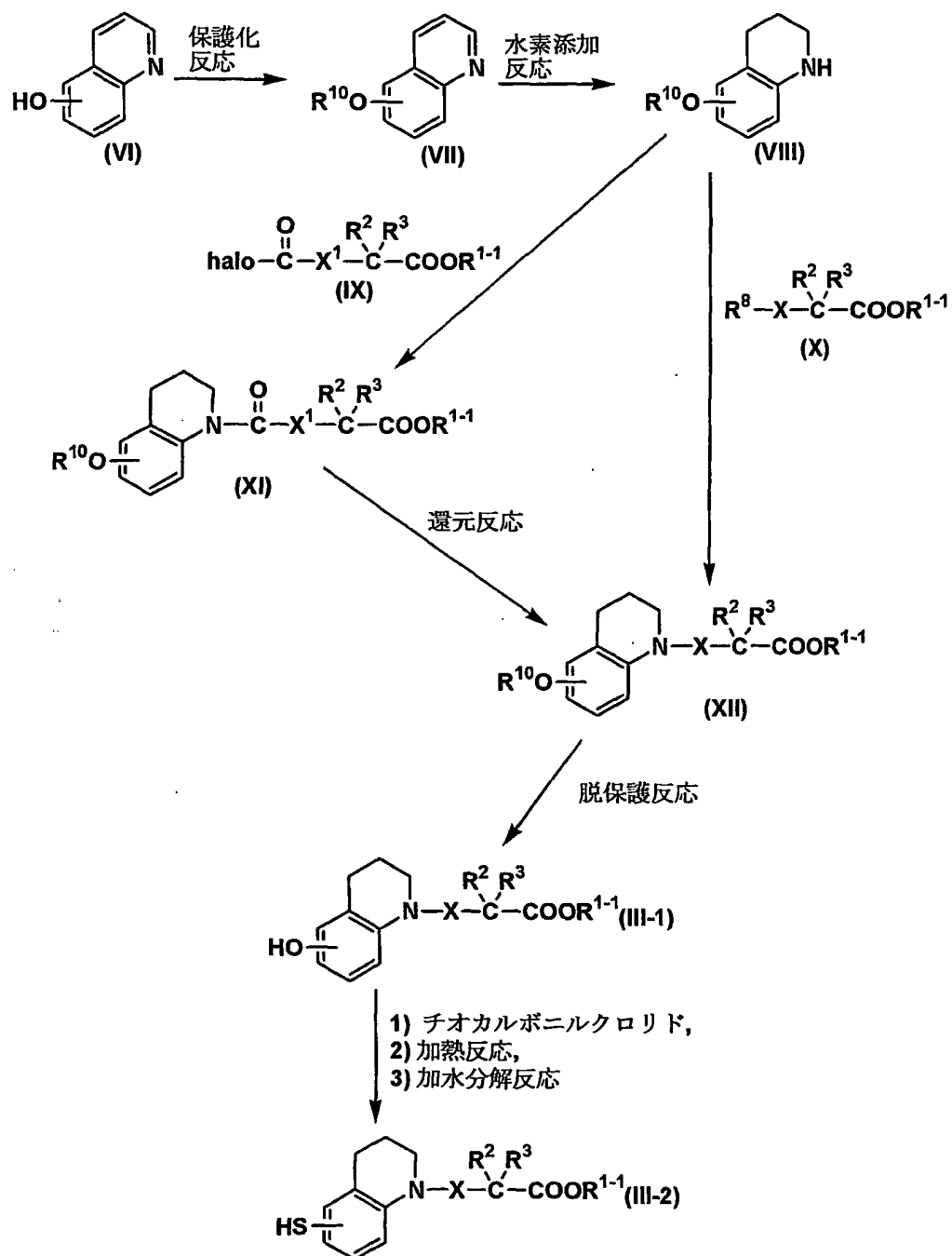
例えば、一般式 (IV) で示される化合物のうち、2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノールは、J. Med. Chem., 35, 1853-1864 (1992) 記載の方法に従って製造することができる。

- 5     例えば、一般式 (IV) で示される化合物のうち、2-(5-メチル-2-(モルホリン-4-イル)オキサゾール-4-イル)エタノールは、J. Med. Chem., 41, 5037-5054 (1998) 記載の方法に従って製造することができる。

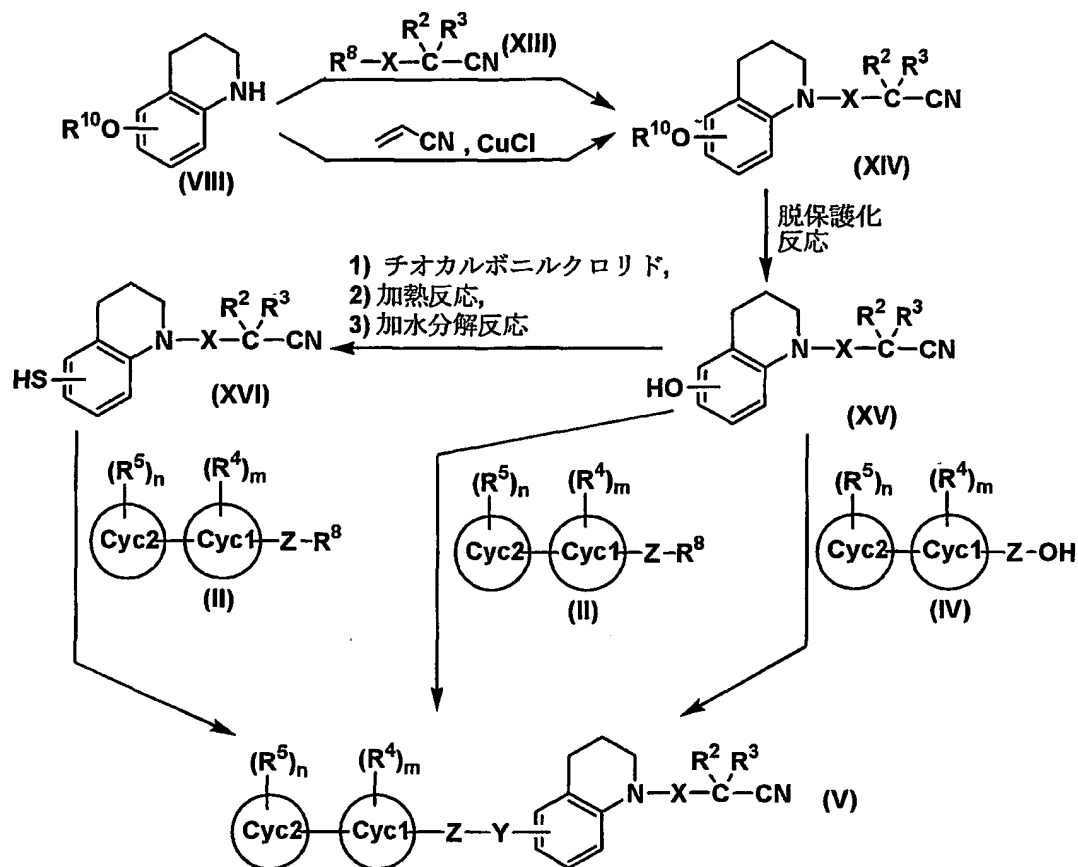
例えば、一般式 (III) および (V) で示される化合物は反応工程式 1 ~ 2 で示す方法によって製造することができる。

- 10     反応工程式中、R<sup>10</sup>は水酸基の保護基（メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等) を表わし、halo はハロゲン原子を表わし、X<sup>1</sup>は単結合、またはC1~2アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。
- 15

## 反応工程式 1



## 反応工程式 2



反応工程式 1 中、出発原料として用いる一般式 (VI)、(IX)、(X) および (XIII) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

- 5 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。
- 10

[薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物が、PPAR受容体制御活性を有することは以下の実験で証明された。

PPAR $\alpha$  アゴニスト活性および PPAR $\gamma$  アゴニスト活性の測定：

- (1) ヒト PPAR $\alpha$  または  $\gamma$  受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母 One-ハイブリッド、または Two-ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

- チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TKプロモーターをもつ pTK $\beta$  (クロンテック社、カタログ No. 6179-1) から、必要最小のプロモーター活性として、TKプロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクター pTK-Luc. を作成した。TKプロモーター上流に、酵母の基本転写因子である Gal4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4 $\times$ UAS-TK-Luc. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

配列番号 1 : Gal4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T(CGACGGAGTACTGTCCTCCG) $\times$ 4 AGCT-3'

- 20 酵母 Gal4 蛋白の DNA 結合領域のカルボキシル末端に、核内受容体ヒト PPAR $\alpha$  または  $\gamma$  受容体のリガンド結合領域を融合させた、キメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとして、プロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

Gal4 蛋白の DNA 結合領域、1 番目から 147 番目までのアミノ酸配列を

- コードするDNA下流に、ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域をコードするDNAが、フレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端には、SV40 T-antigen 由来の核移行シグナル、Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly (配列番号2)を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala (配列番号3)と翻訳停止コドンとを順に配するようなDNA配列とした。
- 5 ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994) 参照)、M. E. Green ら (Gene Expression., 4, 281 (1995) 参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996) 参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinology., 6, 1634 (1992) 参照) に記載された、ヒトPPAR受容
- 15 体の構造比較から、  
 ヒトPPAR $\alpha$ リガンド結合領域: Ser<sup>167</sup>-Tyr<sup>468</sup>  
 ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: Ser<sup>176</sup>-Tyr<sup>478</sup>  
 (ヒトPPAR $\gamma$  1受容体、ヒトPPAR $\gamma$  2受容体では Ser<sup>204</sup>-Tyr<sup>506</sup>に相当し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基
- 20 本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失した Gal4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。
- (2) ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ
- 宿主細胞として用いた CV-1 細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に牛胎児血清 (GIBCO BRL 社、カタログ
- 25 No. 26140-061) を終濃度 10% になるように添加し、さらに終濃度 50 U/

1 ml のペニシリンGと  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5%炭酸ガス中、 $37^\circ\text{C}$ で培養した。

レポーター遺伝子、Gal4-PPAR 発現ベクターの両DNAを、宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め  $10\text{ cm dish}$  に  $2 \times 10^6$  cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地  $10\text{ ml}$  を加えた。レポーター遺伝子  $10 \mu\text{g}$ 、Gal4-PPAR 発現ベクター  $0.5 \mu\text{g}$  と LipofectAMINE (商品名、GIBCO BRL 社、カタログ No. 18324-012)  $50 \mu\text{l}$  をよく混和し、上記培養 dish に添加した。 $37^\circ\text{C}$ で培養を5～6時間続け、 $10\text{ ml}$  の透析牛胎児血清 (GIBCO BRL 社、カタログ No. 26300-061) 20%を含む培地を加えた。 $37^\circ\text{C}$ で一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分散させ、 $8000\text{ cells}/100\text{ ml DMEM}-10\%$ 透析血清/well の細胞密度で96穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の2倍濃度を含む本発明化合物の  $\text{DMEM}-10\%$ 透析血清溶液  $100 \mu\text{l}$  を添加した。 $37^\circ\text{C}$ で42時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

なお、本実験で、PPAR  $\alpha$  に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる陽性対照化合物カルバサイクリン (Eur. J. Biochem., **233**, 242 (1996) ; Genes & Development., **10**, 974 (1996) 参照)  $10 \mu\text{M}$  添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの、本発明化合物  $10 \mu\text{M}$  添加時の相対活性を表 4 に示した。

また、PPAR  $\gamma$  に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる、すでに血糖低下剤として上市されている、陽性対照化合物トログリタゾン (Cell., **83**, 863 (1995)、Endocrinology., **137**, 4189 (1996) および J. Med. Chem., **39**, 665 (1996) 参照)  $10 \mu\text{M}$  添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの、本発明化合物  $10 \mu\text{M}$  添加時の相対活性を表 5 に示した。

さらに、有望化合物に対しては、3 回行なって再現性を検討し、また、用

量依存性の有無を確認した。

表 4

化合物番号	陽性対照化合物 (カルバサイクリン) の 活性を1とした場合の 相対活性
実施例 2	0.5

表 5

化合物番号	陽性対照化合物 (トログリタゾン) の 活性を1とした場合の 相対活性
実施例 2	6.7

本発明化合物の血糖および血中脂質の低下作用は、例えば以下の方法によ  
5 って測定することができる。

血糖および血中脂質の低下作用 (1) :

雄性 KK<sup>Ay</sup>/Ta Jcl マウス (1 群 5 匹) を 8 週齢で入荷後、個別ケージにて約  
1 週間の予備飼育を行なう。予備飼育期間中は、固形飼料および上水道水を  
給水瓶から自由摂取させる。次に 3 日間、粉末飼料に切り替えて馴化飼育を  
10 行ない、実験を開始する。実験開始当日 (0 日)、体重を測定し、尾静脈か  
らマイクロキャピラリーを用いて採血後、血糖値を測定する。血糖値を指標  
に層別無作為化法による群分けを行ない、1 群 5 匹を割り付ける。翌日、午  
前に体重を測定し、以降 6 日間、本発明化合物を 0.03% (w/w) あるいは 0.01%  
(w/w)、0.003% (w/w) 含む飼料、もしくは粉末飼料を与えて飼育する。投  
15 与開始 4 日目、および 7 日目午前に体重と摂餌量を測定し、平均摂餌量から  
投与用量を換算する。投与開始後 6 日目に尾静脈採血を行ない、血糖値、血

- 漿中トリグリセリド (TG) 値を測定する (飽食時血糖、TG 値)。投与開始 7 日目の体重測定後、エーテル麻酔下で腹部大静脈から採血し、血中インスリン・遊離脂肪酸 (NEFA)、および GOT、GPT を市販のキットを用いて測定する。また、肝臓を摘出し、湿重量を測定する。外側左葉の一部
- 5 から総 RNA を抽出し、ノーザンブロット (Northern Blot) 法によって二頭酵素の遺伝子発現レベルを測定する。なお、摂餌量はコントロール群 (粉末飼料のみ)、本発明化合物群 (化合物を 0.03% あるいは 0.01%、0.003% 含む粉末飼料) 両者で有意な違いは認めず、平均摂時量から換算した投与量は 0.03% 含有飼料投与群で約 40 mg/kg/day となる。
- 10 KKAy/Ta マウスにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA 値あるいは血漿中 TG 値の低下作用は糖尿病、高脂血症、動脈硬化症等の予防および/または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、この作用は PPAR $\gamma$  の生体における活性化に由来している。一方、肝重量増加や肝の二頭酵素の発現量の増大は PPAR $\alpha$  の生体における活性化を反映している
- 15 ことが示唆される。
- 血糖および血中脂質の低下作用 (2) :
- 雄性 Zucker fa/fa ラット (系統名 Crj-[ZUC]-fa/fa)、および正常対照動物リー (lean) ラット (系統名 Crj-[ZUC]-lean) を 8 週齢で購入後、個別ケージにて約 2 週間の予備飼育を行なう。予備飼育期間中は、固形飼料および上水道水を自動給水装置から自由摂取させる。また、投与開始 5 日前より経口ゾ
- 20 ンデを用いて擬似投与を行ない、実験を開始する。この間、一般状態観察を実施し、特に異常の認められなかった 10 週齢の動物を試験に供する。実験開始日の午前中に体重測定を行ない、尾静脈からマイクロキャピラリーを用いて採血後、血糖・遊離脂肪酸 (NEFA)・TG、並びに HbA1c 濃度
- 25 を測定する。この中で HbA1c 値および体重を指標にして層別無作為化法により 1 群 5 匹を割り付ける。加えて、他のパラメーターの平均値に偏りが



生じないように任意に入れ替える。群分け翌日以降、午前中に体重を測定した後、この体重基にいて本発明化合物を13日間連続で経口ゾンデを用いて強制経口投与する。なお、対照群および正常対照群 (lean ラット) については媒体である 0.5% MC を投与する。

- 5 投与開始1、4、7、10および13日目の午前中に摂餌量を測定し、平均摂餌量を算出する。投与開始7日目に尾静脈からマイクロキャピラリーを用いて採血後、血糖・NEFA・TG、並びにHbA1c濃度を測定する。また、投与開始14日目に経口糖負荷試験 (OGTT) を実施し、耐糖能改善作用を評価する。OGTTは、その前日 (投与開始後13日目) より絶食
- 10 とし、翌日 (投与開始後14日目) より採血を実施した後、40%グルコース液を2g/5ml/kg用量で経口投与する。糖負荷後、60分および120分後に尾静脈からマイクロキャピラリーを用いて採血後、血糖値を測定する。

- OGTT終了後、給餌を再開し、投与開始15日目にも本発明化合物を投与する。投与開始16日目の午前中に体重を測定し、ラットをエーテル麻酔
- 15 下で腹部大静脈から採血し、血糖・血中インスリン・NEFA・TG、およびGOT、GPTを市販のキットを用いて測定する。また、肝臓を摘出し、湿重量を測定する。

- Zucker fa/fa ラットにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA、H
- 20 bA1c値あるいは血漿中TG値の低下作用は糖尿病や高脂血症や動脈硬化症等の予防および/または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、OGTTにおける空腹時血糖値の低下や耐糖能改善作用は糖尿病の予防および/または治療剤としての可能性を示唆する。これらの作用はPPAR $\gamma$ の生体における活性化に由来している。一方、肝重量増加はPPAR $\alpha$ の
- 25 生体における活性化を反映していることが示唆される。

血糖および血中脂質の低下作用 (3) :

入荷時年齢3～4歳、平均体重約3kgの雄性カニクイザルを購入し、法定検疫を実施した全ての動物を試験実施施設にてさらに約1ヶ月以上の期間、施設検疫および馴化する。動物は、サルケージに個別収容し、市販固形飼料約100gを1日1回給餌する。馴化が進むと動物は毎日ほぼ1時間以内に飼料を食べ終わるようになる。また、上水道水を自動給水装置から自由摂取させる。次に、14日間の予備飼育を行ない、試験開始前2週、および1週に体重測定を実施後、後肢伏在静脈から採血し、血液学的検査（赤血球数・ヘマトクリット・血色素量・血小板数・白血球数の測定）および血液化学的検査（GOT・GPT・アルカリフォスファターゼ・総蛋白質・尿中窒素・クレアチニン・クレアチニンキナーゼ・総ビリルビン・血糖・総コレステロール・HDL・LDL・TGの測定）を実施する。加えて、一般状態を観察し、馴化および予備飼育期間中順調に発育した個体を選別して使用する。また、予備飼育期間を含めて全動物の摂食量を毎日測定する。

各動物を馴化期間終了日の体重に基いて層別無作為化法による群分けを行ない、1群3頭を割り付ける。投与開始1、3、7、10、14日目午前に体重を測定し、最も新しい体重に基いて本発明化合物を投与する。希釈液あるいは本発明化合物3～100mg/kg/dayを含む薬液を栄養カテーテルおよび注射筒を用いて1日1回、14日間反復経鼻胃内投与する。投与開始後、1、7、14日目の本発明化合物投与前に採血し、上述の血液学的検査および血液化学的検査を実施し、本発明化合物は随時血糖値には影響しないことを確かめる。また、投与開始前3週、および投与後14日目の投与後、1、2、4時間および給餌（1時間の摂取時間）後1、2、3時間に後肢伏在静脈あるいは前腕皮静脈から採血し、血糖・TG値を測定する。

正常カニクイザルにおける空腹時血漿TG値の低下作用は高脂血症や動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。この作用はPPAR $\alpha$ の生体における活性化を反映していることが想定され

る。同様に、食餌負荷後のTG上昇を抑制する点においてもこれは確認される。加えて、他の血液生化学的なパラメーターから毒性変化の有無が併せて評価できる。

[毒性]

- 5 一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- 10 一般式 (I) で示される本発明化合物、およびそれらの非毒性塩は、PPAR受容体を制御する作用を有しており、血糖低下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および/または治療剤、HDL コレステロール上昇剤、LDL コレステロールおよび/または VLDL コレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤としての応用が期待される。

- また、一般式 (I) で示される本発明化合物、およびそれらの非毒性塩は特にPPAR $\alpha$ アゴニスト作用および/またはPPAR $\gamma$ アゴニスト作用を有しているため、血糖低下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、  
20 高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および/または治療剤、HDL コレステロール上昇剤、LDL コレステロールおよび/または VLDL コレステロールの減少剤、そして動脈硬化進展抑制やその治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖低下剤として糖尿病の治療や予防、高血圧の改善、シンドロームXのリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症予防剤としての応用が  
25 期待される。

一般式 (I) で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
  - 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または

- 5    3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式
- 10    (I) で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定
- 15    されず、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 例えば、一般式 (I) で示される化合物の脂質低下作用の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、MT P (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害剤、HMG-C o A還元酵素阻害剤、スクアレンシンセターゼ阻害剤、フィブラート系製剤 (フィブリン酸誘導体)、A C A T (アシルC o A : コレステロール O-アシルトランスフェラーゼ) 阻害剤、5
- 20    ーリポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、回腸N a <sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体 (ileal Na<sup>+</sup>/bile acid transporter; IBAT) 阻害剤、L D L受容体活性化剤/発現増強剤、リパーゼ阻害剤、プロブコール製剤、ニコ
- 25    チン酸製剤、その他の抗高コレステロール血症治療剤等が挙げられる。

MT P阻害剤としては、BMS-201038、BMS-212122、BMS-200150、GW-328713、

R-103757 等が挙げられる。

HMG-CoA還元酵素阻害剤としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。

- 5     ACAT阻害剤としては、F-12511、F-1394、CI-1011、メリナミド等が挙げられる。

スクアレンシンセターゼ阻害剤としては、TAK-475 等が挙げられる。

フィブラート系製剤としては、gemfibrozil、clofibaret、bezafibrate、fenofibrate 等が挙げられる。

- 10    ACAT阻害剤としては、CI-1011、FCE27677、RP73163 等が挙げられる。

コレステロール吸収阻害剤としては、SCH48461 等が挙げられる。

胆汁酸吸収阻害剤として、cholestyramine、cholestagel 等が挙げられる。

LDL受容体活性化剤/発現増強剤としては、MD-700、LY295427 等が挙げられる。

- 15    リパーゼ阻害剤としては、orlistat 等が挙げられる。

フィブラート系製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用した場合に、時折、横紋筋融解症が伴うことが知られており、腎不全患者や腎機能の低下した患者には禁忌となっている。上述の併用の中には、横紋筋融解症が発生することなく脂質代謝異常を是正できる可能性がある。

- 20    一般式 (I) で示される化合物の血糖低下作用の補完および/または増強、そして糖尿病合併症治療の効果増強の為の他の薬剤としては、例えば、スルフォニル尿素系血糖低下剤、ビグアナイド系製剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進剤、インスリン製剤、DP (ジペプチジルペプチダーゼ) 4 阻害剤、 $\beta$  3 アドレナリン受容体作動薬、糖尿病合併症治療
- 25    剤等と併用することが考えられる。

スルフォニル尿素系血糖低下剤としては、アセトヘキサミド、グリベンク

ラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。

ビグアナイド系製剤としては、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミン等が挙げられる。

- 5      $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース等が挙げられる。

速効型インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レパグリニド等が挙げられる。

D P 4 阻害剤としては、NVP-DPP728A 等が挙げられる。

- 10     $\beta$  3 アドレナリン受容体作動薬としては、AJ9677、L750355、CP331648 等が挙げられる。

糖尿病合併症治療剤としては、エパルレスタット等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の 2 種以上を組み合わせ投与してもよい。

- 15    また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局

- 20    所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 m g から 1000 m g の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、1 m g から 100 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、また

- 25    は一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記

投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、  
5 内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 10 このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、  
15 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ  
20 れる。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤  
25 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

非経口投与の中で、外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

- 5 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、
- 10 ステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、
- 15 精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。
- 20 さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコ
- 25 ール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロ



ース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を

5 含んでいてもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。

例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

15 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選

ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または２種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸

入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

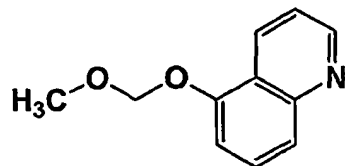
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

参考例 1

## 5-メトキシメトキシキノリン



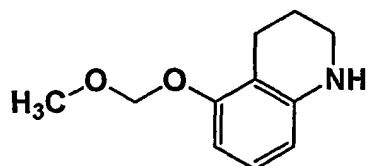
- 5-ヒドロキシキノリン (10.3 g) のジメチルホルムアミド (140 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (3.0 g, 62.6% in oil) を加え、0℃で15分間攪拌した。反応混合物にメトキシメチルクロリド (6.5 ml) を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物に氷を加えて攪拌した後、水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を1 N水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (10.4 g) を得た。得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.91 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.59 (ddd, J = 7.5, 0.9, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.54 (s, 3H)。

参考例 2

## 5-メトキシメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン



- 20 参考例 1 で製造した化合物 (10.4 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、

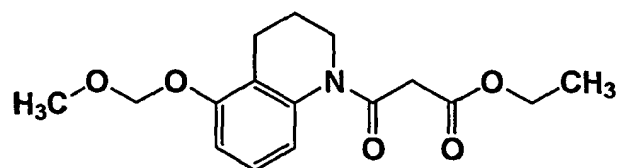
アルゴンガス雰囲気下、二酸化白金 (1.0 g) を加えた後、水素置換を行ない、24 時間室温で攪拌を行なった。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (8.7 g) を得た。

5 TLC : Rf 0.67 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.89 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.25 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H)。

### 10 参考例 3

3- (5-メトキシメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) -3-オキソプロパン酸・エチルエステル



参考例 2 で製造した化合物 (4.1 g) の塩化メチレン (80 ml) 溶液を氷  
15 冷し、トリエチルアミン (4.4 ml) およびエチルマロニルクロリド (3.2 ml)  
を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に氷を加えて攪拌した。有機  
層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢  
酸エチル = 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (6.3 g) を得  
20 た。

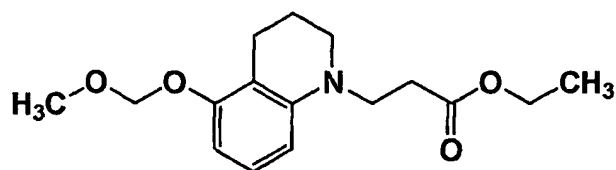
TLC : Rf 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.12 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.05-6.75 (br, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (br, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (s,

3H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 参考例 4

3- (5-メトキシメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-  
5-イル) プロパン酸・エチルエステル



参考例 3 で製造した化合物 (5.1 g) の無水テトラヒドロフラン (150m l) 溶液に、アルゴンガス気流下、ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (2.4 ml, 2Mテトラヒドロフラン溶液) を加え、4℃で一晩、室温で3時間攪拌した。  
10 反応混合物にアセトンを加えて、攪拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈後、1 N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 4 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.2 g) を得た。

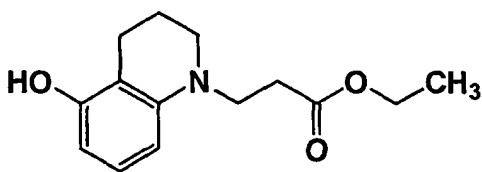
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル= 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.99 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.24 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

#### 参考例 5

3- (5-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸・エチルエステル



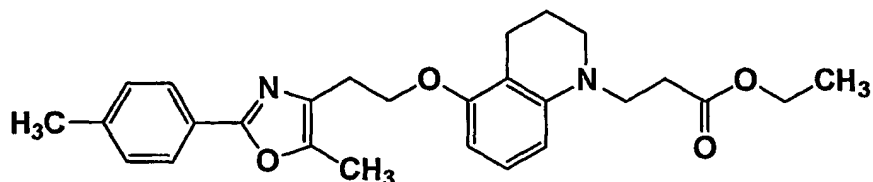
参考例 4 で製造した化合物 (1.2 g) のエタノール (25 ml) 溶液に、4  
N塩化水素—ジオキサン溶液 (4 ml) を加え、室温で 24 時間攪拌した。  
反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽  
5 出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃  
縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (1.1 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.92 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.14 (m,  
1H), 4.61 (brs, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.25 (m,  
10 2H), 2.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 1

3- (5- (2- (2- (4-メチルフェニル) -5-メチルオキサゾール  
-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イ  
15 ル) プロパン酸・エチルエステル



参考例 5 で製造した化合物 (500 mg) および 2- (5-メチル-2-  
(4-メチルフェニル) オキサゾール-4-イル) エタノール (871 mg ;  
J. Med. Chem., 35, 1853-1864 (1992)記載の方法に準じて製造した。) の塩化メ  
20 チレン (20 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.0 g) および 1, 1'

- ー (アゾジカルボニル) ジピペリジン (1.0 g) を加え、室温で2日間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ去した。ろ液を2 N水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (721 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

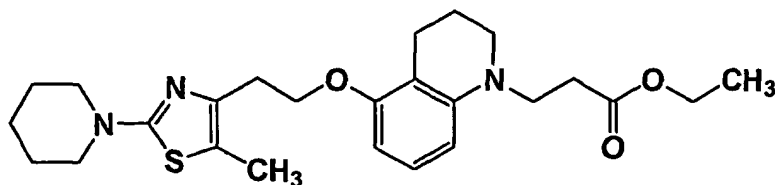
- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (11)

- 2 - (5 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) エタノールの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 1 (1)

- 3 - (5 - (2 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸・エチルエステル



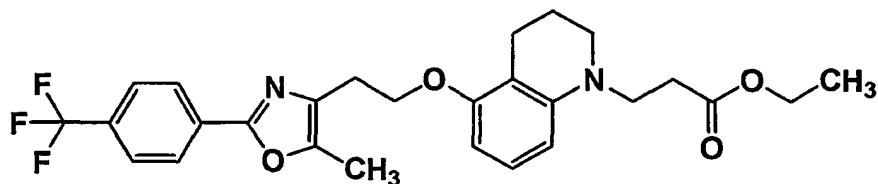


TLC : Rf 0.70 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.97 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.20 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H),  
 5 2.23 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

### 実施例 1 (2)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - メチル  
 オキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ  
 10 リン - 1 - イル) プロパン酸・エチルエステル

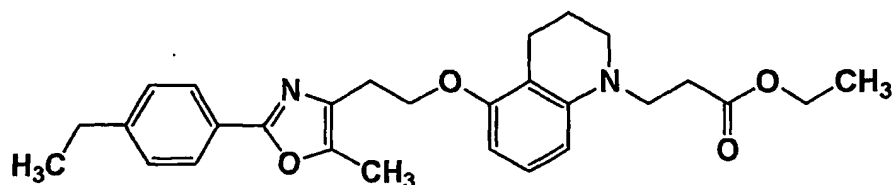


TLC : Rf 0.73 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 1 (3)

20 3 - (5 - (2 - (2 - (4 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸・エチルエステル

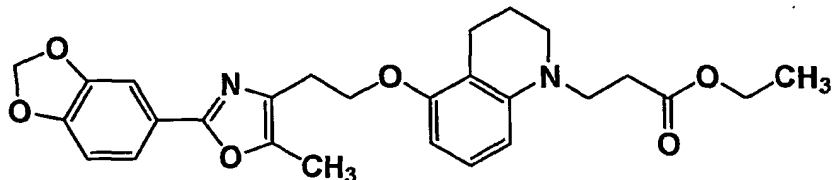


TLC : Rf 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.7, 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 8.4 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (4)

10 3 - (5 - (2 - (2 - (1, 3 - ジオキサインダン - 5 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸・エチルエステル



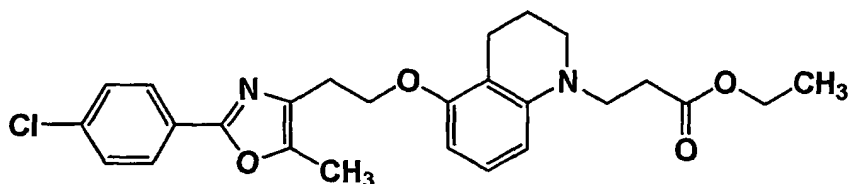
TLC : Rf 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.51 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 1 (5)

3-(5-(2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

5



TLC: Rf 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

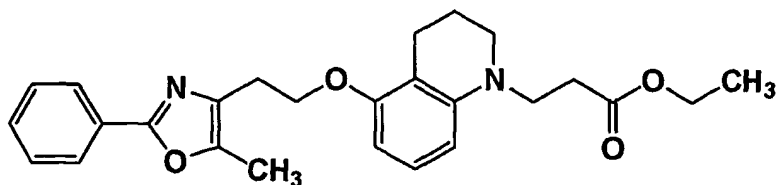
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

実施例 1 (6)

3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

15



TLC: Rf 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

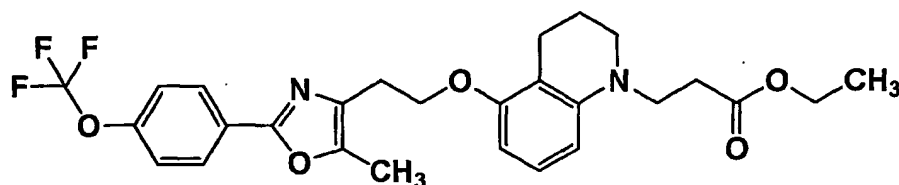
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.99-7.96 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 6.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (q, J =

20

7.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 1 (7)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸・エチルエステル



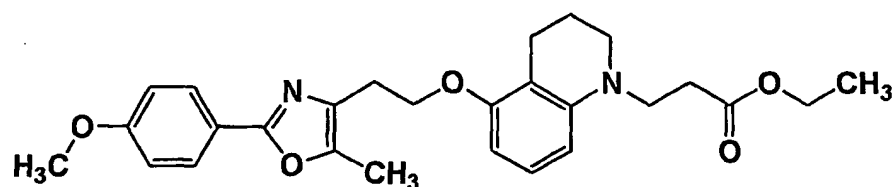
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.99 (m 2H), 7.26 (m 2H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2

15 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (8)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 -  
20 イル) プロパン酸・エチルエステル

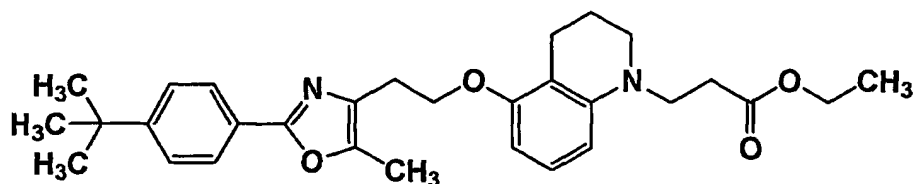


TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (9)

10 3 - (5 - (2 - (2 - (4 - t-ブチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸・エチルエステル



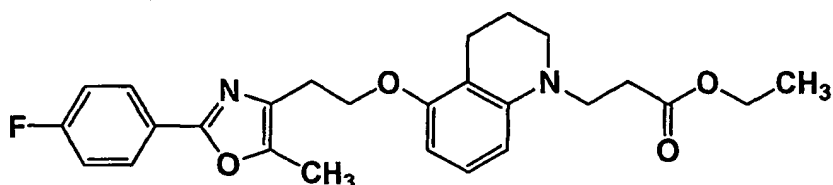
TLC : Rf 0.66 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 1 (10)

3-(5-(2-(2-(4-フルオロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

5



TLC: Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

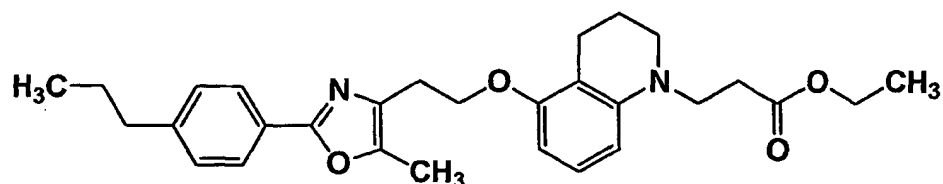
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

実施例 1 (11)

3-(5-(2-(2-(4-プロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル

15



TLC: Rf 0.40 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

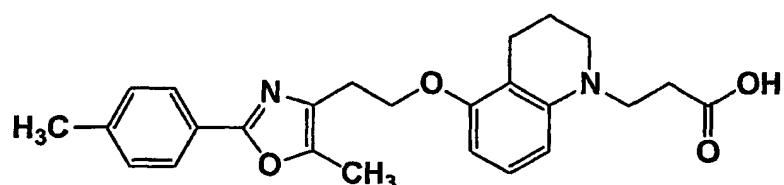
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.57

20

(t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.95 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.61 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.24 (t,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

## 実施例 2

- 5 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル ) エトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル ) プロパン酸



- 10 実施例 1 で製造した化合物 ( 7 1 8 m g ) をエタノール ( 2 5 m L ) およびテトラヒドロフラン ( 2 5 m l ) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2.4 m l ) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷冷し、2 N 塩酸を加えて中和後、濃縮した。残渣を水洗後、ろ取した。この固体を減圧下、5 0 ° C で乾燥後、メタノールから再結晶することにより、下記物性値を有する本発明化合物 ( 4 4 8 m g ) を得た。

- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 6.30 (m, 2H), 4.19 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.20 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.95 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (m, 2H)。

20

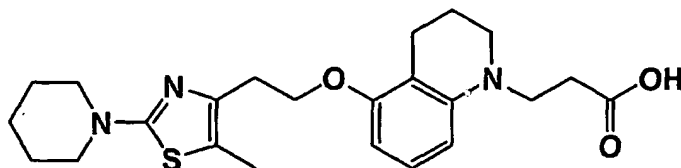
## 実施例 2 ( 1 ) ~ 実施例 2 ( 1 1 )

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 ( 1 ) ~ 1 ( 1 1 ) で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す

本発明化合物を得た。

### 実施例 2 (1)

3 - (5 - (2 - (2 - (ピペリジン-1-イル) - 5 - メチルチアゾール  
5 - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸

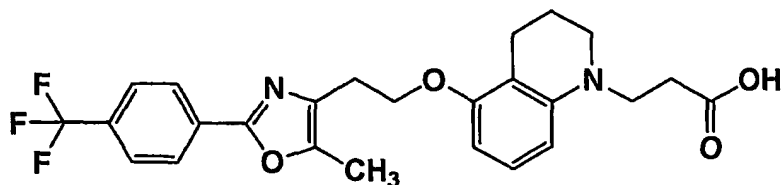


TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.99 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.30 (m, 2H), 4.15 (t, J = 6.9 Hz,  
10 2H), 3.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.9  
Hz, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 6H)。

### 実施例 2 (2)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - メチル  
15 オキサゾール-4-イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ  
リン-1-イル) プロパン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

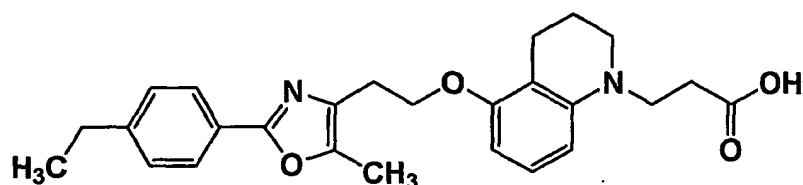
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (t, J =  
20 8.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz,



2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

### 実施例 2 (3)

- 5 3 - (5 - (2 - (2 - (4 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸

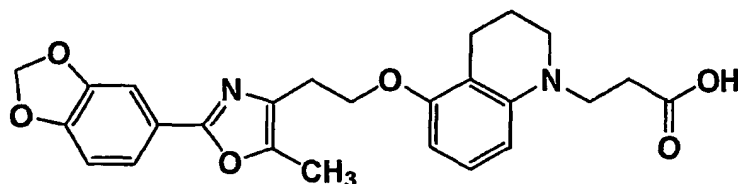


TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.31 (m, 2H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59 (J = 6.9 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 15 実施例 2 (4)

3 - (5 - (2 - (2 - (1, 3 - ジオキサインダン - 5 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸



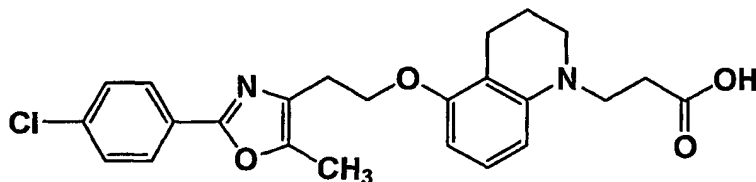
- 20 TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.51 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.89 (m, 2H)。

5

### 実施例 2 (5)

3- (5- (2- (2- (4-クロロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸



10

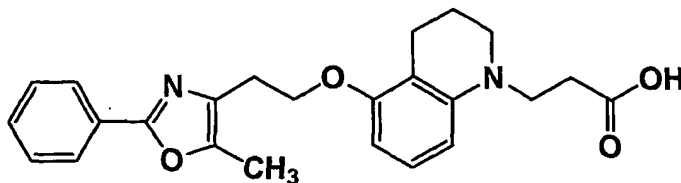
TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

15

### 実施例 2 (6)

3- (5- (2- (2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸



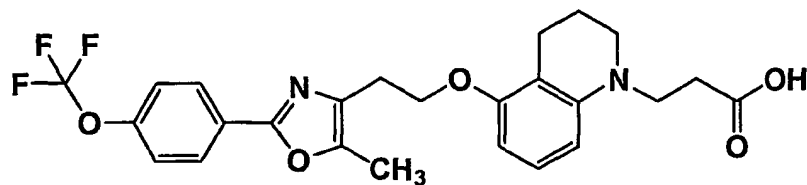
20

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.96 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

### 実施例 2 (7)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸

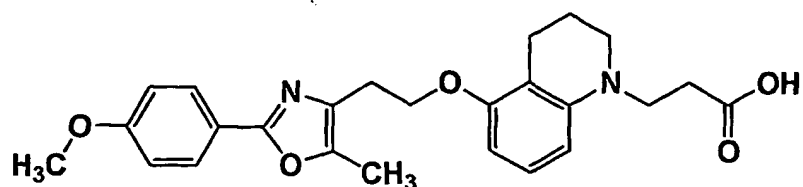


TLC : Rf 0.64 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

### 実施例 2 (8)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸

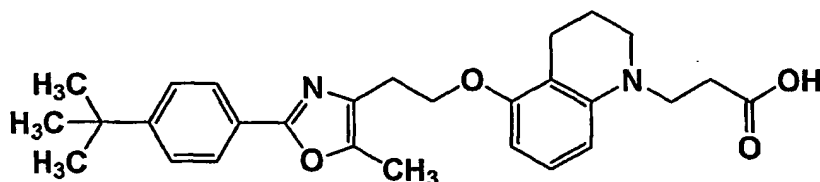


TLC : Rf 0.78 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 10) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (9)

3-(5-(2-(2-(4-tert-butylphenyl)-5-methylisoxazol-3-yl)ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)propanoic acid



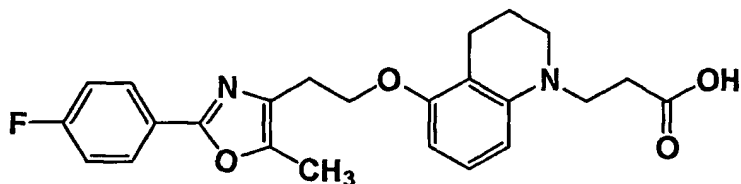
TLC : Rf 0.76 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 10) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.7, 8.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)。

#### 実施例 2 (10)

3-(5-(2-(2-(4-fluorophenyl)-5-methylisoxazol-3-yl)ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)propanoic acid

ル-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-  
イル) プロパン酸



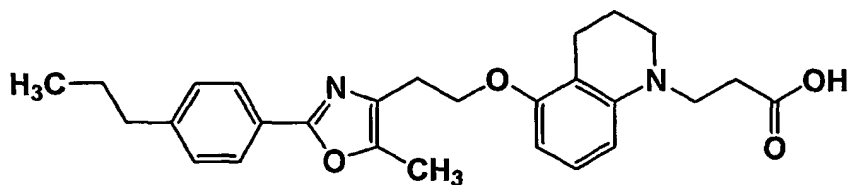
TLC : Rf 0.86 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 10) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (m, 2H).

10

#### 実施例 2 (11)

3-(5-(2-(2-(4-プロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-  
イル) プロパン酸



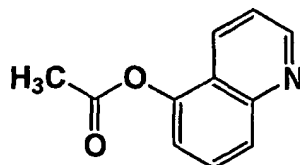
15

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- 20

参考例 6

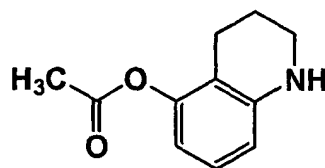
5-アセチルオキシキノリン



- 5 5-ヒドロキシキノリン (5.1 g) のピリジン (100 ml) 溶液に、無水酢酸 (4.0 ml) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を水で希釈した。希釈液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をトルエンで共沸し、下記物性値を有する標題化合物 (7.7 g) を得た。得られた
- 10 化合物は精製することなく、次の反応に用いた。
- TLC: Rf 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

参考例 7

5-アセチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン



15

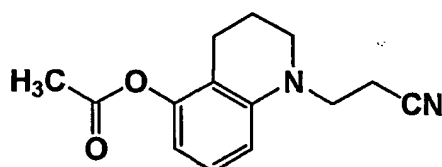
- 参考例 6 で製造した化合物 (7.7 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、アルゴンガス気流下、二酸化白金 (500 mg) を加えた後、水素置換し、室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 →
- 20 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (6.6 g) を得た。

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.94 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.34 (m, 2H), 3.26 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (m, 2H)。

## 5 参考例 8

5-アセチルオキシ-1-(2-シアノエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン



- 参考例 7 で製造した化合物 (5.3 g) のアクリロニトリル (10 ml) 溶液に、塩化第一銅 (1.4 g) および酢酸 (0.8 ml) を加え、アルゴンガス気流下、一晩還流した。反応混合物を室温まで放冷後、28%アンモニア水を加え、アルカリ性にした。この溶液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (6.1 g) を得た。

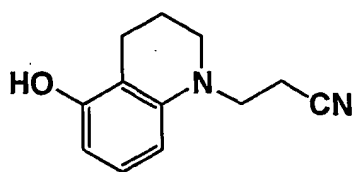
TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.06 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.40 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (m, 2H)。

20

## 参考例 9

5-ヒドロキシ-1-(2-シアノエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン



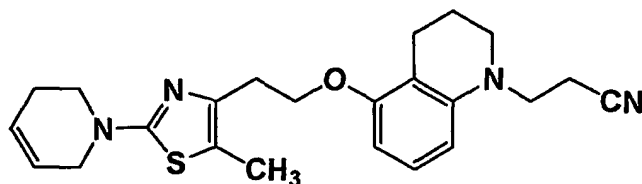
参考例 8 で製造した化合物 (6.1 g) のエタノール (150 ml) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を 2 N 塩酸で中和した後、濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチル  
5 で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (4.5 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.61 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99 (m, 2H)。

#### 参考例 10

15 3-(5-(2-(2-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパンニトリル



2-(2-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-5-  
20 メチルチアゾール-4-イル)エタノール (1.79 g)、参考例 9 で製造した化



化合物 (800 mg) およびトリフェニルホスフィン (2.10 g) の無水塩化メチレン (45 ml) 溶液に、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (2.02 g) をアルゴンガス気流下に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をジエチルエーテルで希釈し、ろ過した。ろ液を2 N水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (100 ml) および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g) を得た。

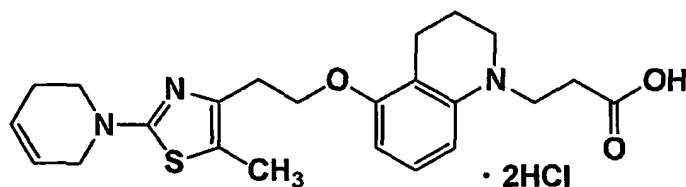
TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.00 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.92-5.82 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 2H).

15

### 実施例 3

3 - (5 - (2 - (2 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸・2 塩酸塩



20

参考例 10 で製造した化合物 (1.16 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (5.00 ml) を加えて、80℃で15時間攪拌した。反応混合物に2 N塩酸を加えて、pHを5に調整後、酢酸エチルで抽出

した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣の酢酸エチル（10 ml）溶液に、4 N塩化水素－酢酸エチル溶液（5 ml）を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈後、ろ過することにより、下記物性値を有する本発明化合物（1.33 g）を得た。

TLC: Rf 0.44（クロロホルム：メタノール＝9：1）；

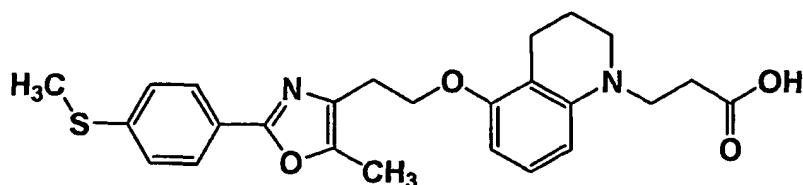
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.60-3.80 (br, 1H), 4.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 2H)。

#### 実施例 4（1）～実施例 4（4）

2－（2－（1，2，5，6－テトラヒドロピリジン－1－イル）－5－メチルチアゾール－4－イル）エタノールの代わりに相当する誘導体、および参考例 9 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体を用いて、参考例 10 → 実施例 3（塩酸塩に変換する操作は行なわなかった。）と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 20 実施例 4（1）

3－（5－（2－（2－（4－メチルチオフェニル）－5－メチルオキサゾール－4－イル）エトキシ）－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン－1－イル）プロパン酸

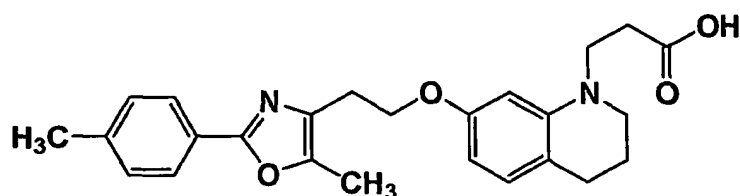


TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H),  
6.31 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J =  
5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (m,  
5 2H)。

#### 実施例 4 (2)

3 - (7 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール  
- 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イ  
10 ル) プロパン酸

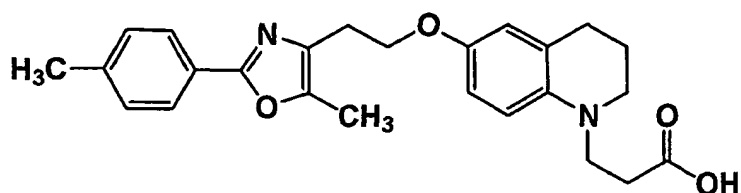


TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J =  
7.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 8.1  
15 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8.1 Hz, 2H),  
2.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.93 (m,  
2H)。

#### 実施例 4 (3)

20 3 - (6 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール  
- 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イ  
ル) プロパン酸

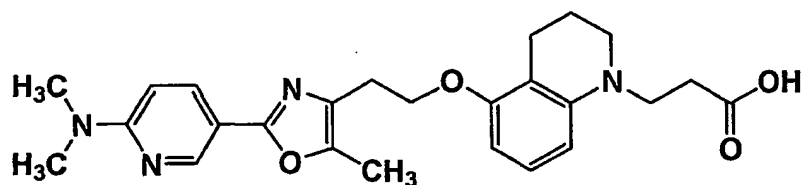


TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.92 (m, 2H)。

#### 実施例 4 (4)

3- (5- (2- (2- (6-ジメチルアミノピリジン-3-イル) -5-  
10 メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒド  
ロキノリン-1-イル) プロパン酸



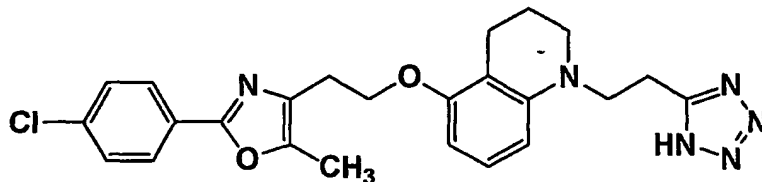
TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 6H), 2.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.89 (m, 2H)。

#### 実施例 5

20 5- (2- (2- (4-クロロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-

イル) エトキシ) - 1 - (2 - (1H-テトラゾール-5-イル) エチル)  
- 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン



3 - (5 - (2 - (2 - (1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-  
5 イル) - 5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパンニトリル (421 mg ; 2 - (2  
- (1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) - 5-メチルチア  
ゾール) エタノールの代わりに 2 - (2 - (4-クロロフェニル) - 5-メ  
チルオキサゾール-4-イル) エタノールを用いて、参考例 10 と同様に操  
10 作に付すことにより製造した。) およびアジドトリメチルチン (617 mg)  
の無水トルエン (10 ml) 溶液をアルゴンガス気流下、室温で 48 時間攪  
拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をメタノール (20 ml) で希釈後、  
1 N 塩酸 (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エ  
チルで抽出した。抽出液飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
15 後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)  
で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (300 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (dd, J  
= 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3  
20 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.10-3.01 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50-  
2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H)。

実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (3)

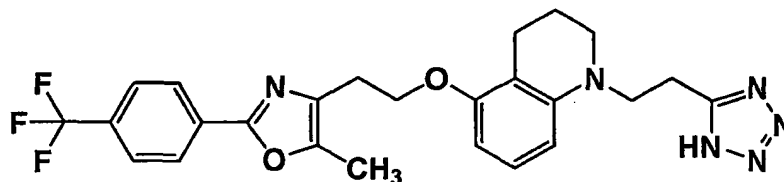
2- (2- (1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) -5-メチルチアゾール-4-イル) エタノールの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例10→実施例5と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

#### 実施例6 (1)

5- (2- (2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) エチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル) ;

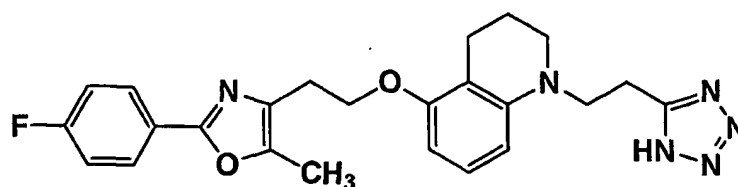
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.32-6.23 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 4H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 2H)。

15

#### 実施例6 (2)

5- (2- (2- (4-フルオロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) エチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

20

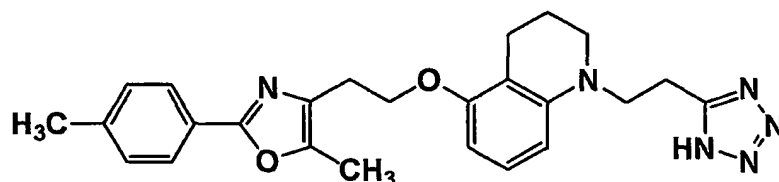


TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.94 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 4 H), 2.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 2H)。

### 実施例 6 (3)

5 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1 - (2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) エチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン



TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.71 (m, 2H)。

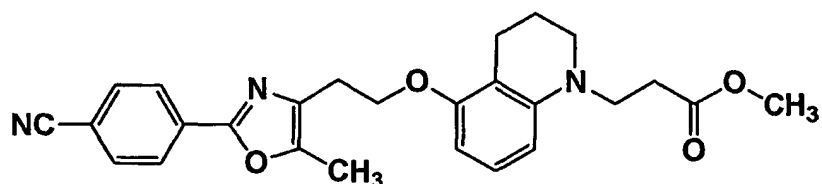
### 実施例 7 (1) ~ 実施例 7 (4)

20 参考例 5 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および 2

ー (5-メチル-2-(4-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル) エタノールまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

### 5 実施例 7 (1)

3-(5-(2-(2-(4-シアノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・メチルエステル



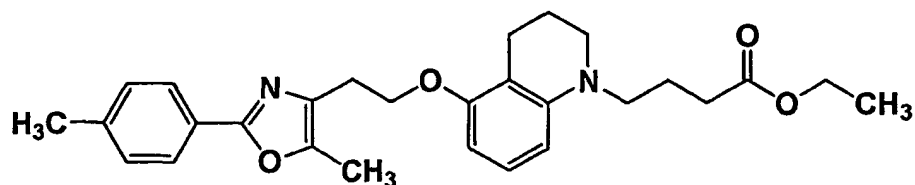
10 TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.81 (m, 2H).

15

### 実施例 7 (2)

4-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ブタン酸・エチルエステル



20

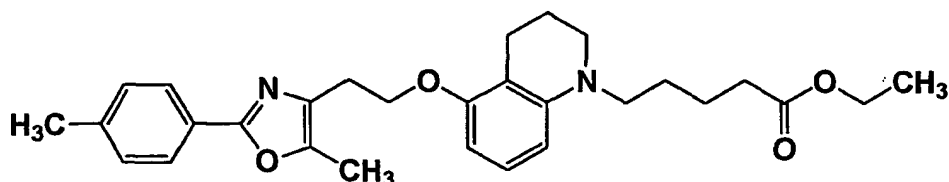


TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (m, 1H),  
6.18 (m, 2H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 6.9 Hz,  
1H), 3.69 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6  
5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz,  
3H)。

### 実施例 7 (3)

5 - (5 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール  
10 - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イ  
ル) ペンタン酸・エチルエステル

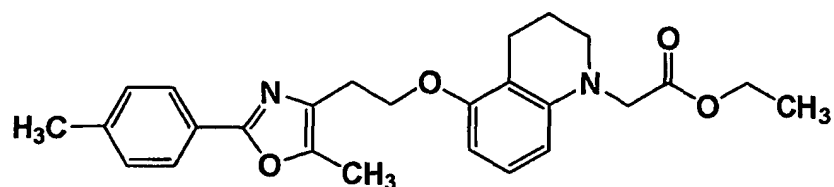


TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (dd, J =  
15 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz,  
2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 (t,  
J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 1.89 (m, 4H),  
1.62 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 20 実施例 7 (4)

2 - (5 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール  
- 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イ  
ル) 酢酸・エチルエステル



TLC : Rf 0.64 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

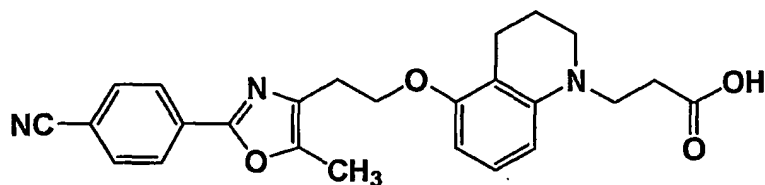
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.33 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 8 (1) ~ 実施例 8 (4)

- 10 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 7 (1) ~ 7 (4) で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 8 (1)

- 15 3 - (5 - (2 - (2 - (4 - シアノフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸



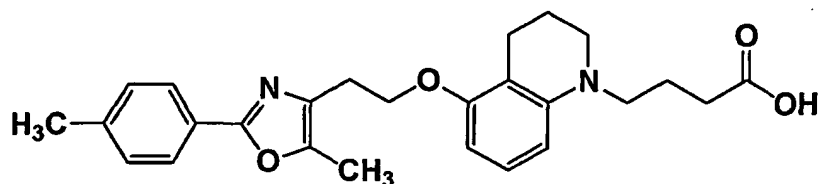
TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (t, J =

8.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.89 (m, 2H)。

#### 5 実施例 8 (2)

4 - (5 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) ブタン酸



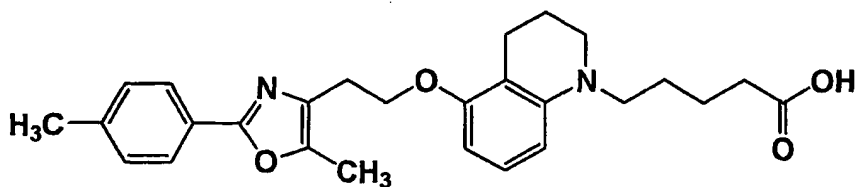
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.88 (m, 4H)。

15

#### 実施例 8 (3)

5 - (5 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) ペンタン酸



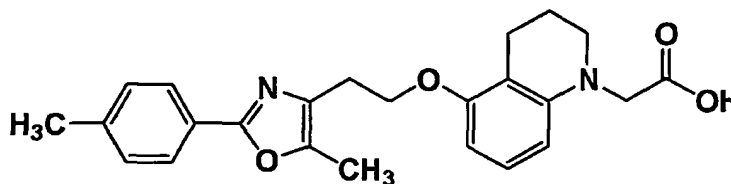
20

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)。

#### 実施例 8 (4)

2 - (5 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) 酢酸

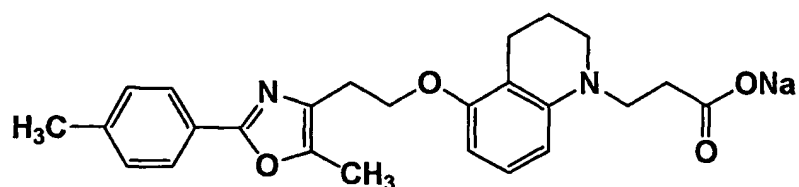


TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.30 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (m, 2H)。

#### 実施例 9

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸・ナトリウム塩



実施例 2 で製造した化合物 (100 mg) のエタノール (2 ml) 溶液に、  
1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.23 ml) を室温で 10 分間攪拌した。反応混  
合物を濃縮することにより、下記物性値を有する本発明化合物 (73 mg)

5 を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム: メタノール = 10:1) ;

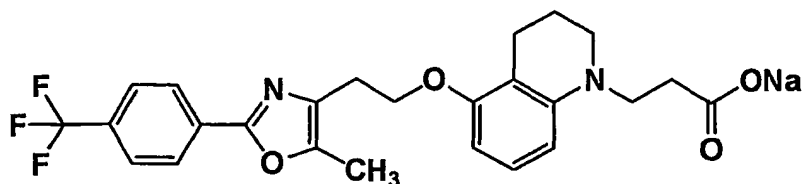
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J  
= 8.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz,  
2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.5  
10 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H)。

#### 実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (3)

実施例 2 で製造した化合物の代わりに、実施例 2 (2)、2 (5) および  
2 (10) で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作に付すことに  
15 より、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 9 (1)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - メチル  
オキサゾール - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ  
20 リン - 1 - イル) プロパン酸・ナトリウム塩

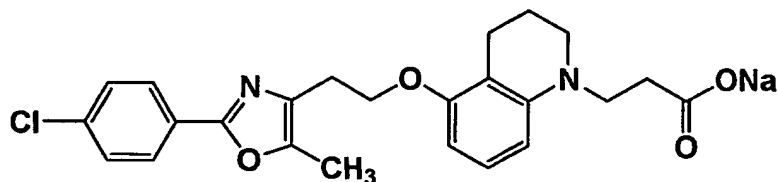


TLC : Rf 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.7, 8.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H),  
 5 2.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.78-1.58 (m, 2H)。

### 実施例 9 (2)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール  
 - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イ  
 10 ル) プロパン酸・ナトリウム塩

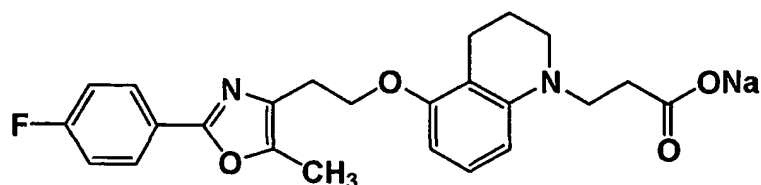


TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.82 (quint., J = 5.4 Hz, 2H)。

### 実施例 9 (3)

3 - (5 - (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール  
 20 ル - 4 - イル) エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル) プロパン酸・ナトリウム塩



TLC : Rf 0.76 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96 (dd, J = 9.0, 8.7 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9.0, 8.7 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.4, 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (quint., J = 5.4 Hz, 2H)。

#### 製剤例 1

- 10 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル ) エトキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イル ) プロパン酸	.....5.0 g
15 ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム ( 崩壊剤 )	.....0.2 g
・ ステアリン酸マグネシウム ( 潤滑剤 )	.....0.1 g
・ 微結晶セルロース	.....4.7 g

#### 製剤例 2

- 20 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

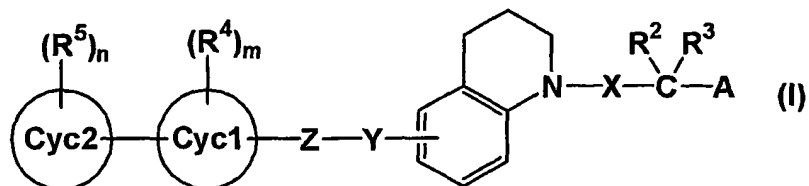
・ 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - メチルオキサゾール

ル-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1  
-イル) プロパン酸 .....2.0 g  
・マンニトール ..... 20 g  
・蒸留水 .....1000m l



## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5 (式中、

Aは1)  $-\text{COOR}^1$ 基、または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

$\text{R}^1$ は1) 水素原子、または2) C1~10アルキル基を表わし、

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はそれぞれ独立して、1) 水素原子、または2) C1~10アルキル基を表わすか、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒に、

10 C3~7シクロアルキレン基を表わし、

Xは1) 単結合、または2) C1~3アルキレン基を表わし、

Yは1)  $-\text{O}-$ 基、または2)  $-\text{S}-$ 基を表わし、

ZはC1~4アルキレン基を表わし、

Cyc1およびCyc2はそれぞれ独立して、

15 1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または

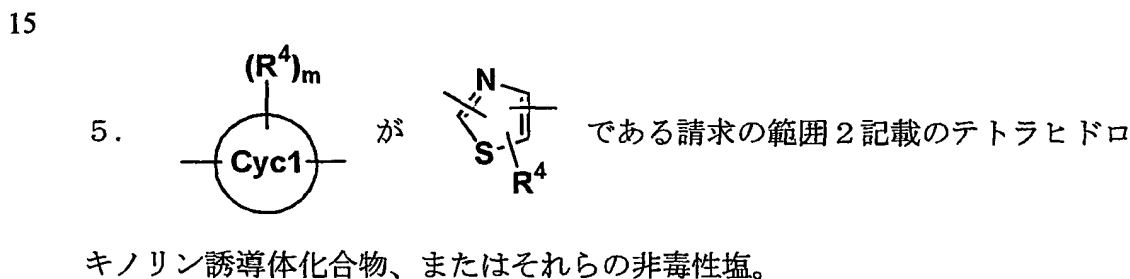
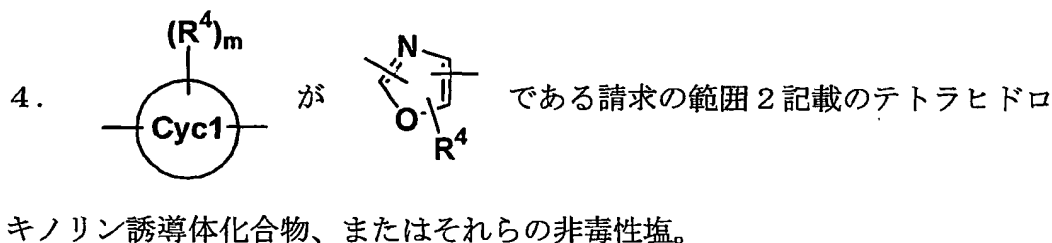
2) 酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

20  $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ はそれぞれ独立して、

1) C1~10アルキル基、2) C2~10アルケニル基、3) C2~10アルキニル基、4) C1~10アルコキシ基、5) C1~10アルキルチオ基、6) ハロゲン原子、7) トリハロメチル基、8) トリハロメトキシ基、

- 9) トリハロメチルチオ基、10) シアノ基、11) ニトリル基、または12)  $-NR^6R^7$ 基を表わし、  
 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して、C1～10アルキル基を表わし、  
 $m$ および $n$ はそれぞれ独立して、0または1～3の整数を表わす。) )  
 5 示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

2. Aが $-COOR^1$ 基である請求の範囲1記載のテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。
- 10 3. Aが1H-テトラゾール-5-イル基である請求の範囲1記載のテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。



6. 化合物が
- 20 (I) 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、

- (2) 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- (3) 3-(5-(2-(2-(4-エチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 5 (4) 3-(5-(2-(2-(1, 3-ジオキサインダン-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 10 (5) 3-(5-(2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- (6) 3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン
- 15 酸・エチルエステル、
- (7) 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- (8) 3-(5-(2-(2-(4-メトキシフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 20 (9) 3-(5-(2-(2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸・エチルエステル、
- 25 (10) 3-(5-(2-(2-(4-フルオロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-

- 1-イル) プロパン酸・エチルエステル、
- (11) 3-(5-(2-(2-(4-プロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸・エチルエステル、
- 5 (12) 3-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (13) 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
- 10 キノリン-1-イル) プロパン酸、
- (14) 3-(5-(2-(2-(4-エチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (15) 3-(5-(2-(2-(1, 3-ジオキサインダン-5-イル)-5-
- 15 -メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (16) 3-(5-(2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- 20 (17) 3-(5-(2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (18) 3-(5-(2-(2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒド
- 25 ロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (19) 3-(5-(2-(2-(4-メトキシフェニル)-5-メチルオキサ

- ゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (20) 3-(5-(2-(2-(4-*t*-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (21) 3-(5-(2-(2-(4-フルオロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (22) 3-(5-(2-(2-(4-プロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (23) 3-(5-(2-(2-(4-メチルチオフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (24) 3-(7-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (25) 3-(6-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (26) 3-(5-(2-(2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- (27) 3-(5-(2-(2-(4-シアノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル、

- (28) 4-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ブタン酸・エチルエステル、
- (29) 5-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ペンタン酸・エチルエステル、
- (30) 2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)酢酸・エチルエステル、
- 10 (31) 3-(5-(2-(2-(4-シアノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)プロパン酸、
- (32) 4-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ブタン酸、
- 15 (33) 5-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ペンタン酸、または
- (34) 2-(5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)酢酸である請求の範囲4記載のテトラヒドロキノリン誘導体化合物、
- 20 またはそれらの非毒性塩。

## 7. 化合物が

- 25 (1) 3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-

イル) プロパン酸・エチルエステル、

(2) 3-(5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、または

- 5 (3) 3-(5-(2-(2-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸である請求の範囲5記載のテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

# 10 8. 化合物が

(1) 5-(2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1-(2-(1H-テトラゾール-5-イル) エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、

- (2) 5-(2-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1-(2-(1H-テトラゾール-5-イル) エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、

(3) 5-(2-(2-(4-フルオロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1-(2-(1H-テトラゾール-5-イル) エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、または

- 20 (4) 5-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ)-1-(2-(1H-テトラゾール-5-イル) エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンである請求の範囲3記載のテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

- 25 9. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

10. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体(PPAR)制御剤。
- 5
11. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体(PPAR)  $\alpha$ および $\gamma$ 型制御剤。
- 10 12. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体(PPAR)  $\alpha$ および $\gamma$ 型アゴニスト。
- 15 13. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する血糖低下および/または脂質低下剤。
- 20 14. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患の予防および/または治療剤。
- 25 15. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるテトラヒドロキノリン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するHDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび/またはVLDLコレステ



ロールの減少剤、糖尿病および／またはシンドローム X のリスクファクター  
軽減剤。

## SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Tetrahydroquinoline derivatives and an agent comprising these derivatives as active ingredient

<130> ONF-4200PCT

<150> JP 2001-184068

<151> 2001-06-08

<160> 3

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc 60

gcgacggagt actgtcctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06005

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/20, 401/12, 409/12, 413/12, 413/14, 417/12,  
417/14, A61K31/4709, 31/47, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00,  
9/10, 9/12, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/20, 401/12, 409/12, 413/12, 413/14, 417/12,  
417/14, A61K31/4709, 31/47, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00,  
9/10, 9/12, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/00403 A1 (Eli Lilly and Co.), 08 January, 1998 (08.01.98), Full text & JP 2000-515501 A & EP 1019378 A1 & US 6121282 A & AU 9735134 A & ZA 9705867 A & IL 121203 A	1-15
A	WO 00/12491 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 March, 2000 (09.03.00), Full text & JP 2000-567520 A & EP 1108713 A1 & KR 2001072871 A & AU 9954434 A	1-15
A	WO 99/15520 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 April, 1999 (01.04.99), Full text & AU 9890027 A	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 August, 2002 (26.08.02)

Date of mailing of the international search report  
10 September, 2002 (10.09.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06005

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/31910 A1 (Merck & Co., Inc.), 04 September, 1997 (04.09.97), Full text & JP 2000-505471 A & EP 885205 A1 & US 5780480 A & AU 9721332 A	1-15

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D215/20, 401/12, 409/12, 413/12, 413/14,  
417/12, 417/14, A61K31/4709, 31/47, A61P3/04, 3/06, 3/10,  
9/00, 9/10, 9/12, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D215/20, 401/12, 409/12, 413/12, 413/14,  
417/12, 417/14, A61K31/4709, 31/47, A61P3/04, 3/06, 3/10,  
9/00, 9/10, 9/12, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/00403 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 1998.01.08 全文 &JP 2000-515501 A &EP 1019378 A1 &US 6121282 A &AU 9735134 A &ZA 9705867 A & IL 121203 A	1-15
A	WO 00/12491 A1 (小野薬品工業株式会社) 2000.03.09 全文 &JP 2000-567520 A &EP 1108713 A1 &KR 2001072871 A &AU 9954434 A	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.08.02

国際調査報告の発送日

10.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子



4 P 9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/15520 A1 (小野薬品工業株式会社) 1999.04.01 全文 &AU 9890027 A	1-15
A	WO 97/31910 A1 (MERCK & CO., INC.) 1997.09.04 全文 &JP 2000-505471 A &EP 885205 A1 &US 5780480 A &AU 9721332 A	1-15